

TERAPI SEL PUNCA NEURAL PADA STROKE ISKEMIK



Ida Bagus Kusuma Putra, Rindha Dwi Sihanto, I Putu Eka Widyadharma

Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

Diterima 02 Februari 2019

Disetujui 20 Februari 2019

Publikasi 18 Maret 2019

DOI: 10.29342/cnj.v2i1.53

Korespondensi: rindhasihanto@gmail.com

ABSTRAK

Stroke merupakan salah satu penyakit penyebab kematian tertinggi di Indonesia, namun hingga saat ini belum ada pengobatan yang dapat menyembuhkan penyakit stroke. Masih sedikit fokus penelitian mengenai pengobatan guna menyembuhkan kondisi stroke. Terapi dengan sel punca telah banyak

dipergunakan untuk berbagai penyakit yang belum dapat disembuhkan dengan obat-obatan modern, termasuk untuk kondisi stroke. Tulisan ini mengangkat tema terapi sel punca sebagai terapi penyakit stroke iskemik.

Kata Kunci: sel punca, stroke iskemik, stroke

ABSTRACT

Stroke is one of the highest causes of death in Indonesia, but until now there is no treatment that can cure stroke. There is still little research focus on treatment to cure stroke conditions. Therapy with stem

cells has been widely used for various diseases that cannot be cured with modern medicines, including for stroke conditions. This paper raises the theme of stem cell therapy as a therapy for ischemic stroke.

Keywords: stem cell, ischemic stroke, stroke

Latar Belakang

Sekitar 85% kasus stroke disebabkan oleh stroke iskemik atau infark parenkim otak. Stroke infark pada dasarnya terjadi akibat kurangnya aliran darah ke otak. Penurunan aliran darah yang semakin parah dapat menyebabkan kematian jaringan otak. Sampai sekarang ini stroke belum dapat disembuhkan walaupun dengan menggunakan berbagai macam pengobatan.¹

Terapi stroke dengan sel punca makin berkembang.² Steinberg dan rekan-rekannya dari Universitas Stanford (2008) melakukan penelitian dengan menggunakan sel punca embrional untuk memulihkan tikus yang terkena stroke.³ Dengan pemberian terapi sel punca neural, sel-sel neuron yang rusak pada tikus yang terkena stroke dapat tergantikan dengan sel neuron baru oleh karena sel punca merupakan sel yang belum dewasa dan mampu berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel sesuai dengan letak sel tersebut di dalam tubuh. Kultur sel punca dapat menghasilkan sel-

sel neuron baru yang kemudian dapat menumbuhkan aksonnya menuju lokasi yang tepat di otak. Terapi alternatif dengan sel punca neural diharapkan dapat memulihkan disabilitas pada penyandang stroke.⁴

Pembahasan

Sel Punca

Sel punca yang saat ini sering digunakan untuk penelitian biomedik ialah sel punca embrional. Sel punca adalah sel yang belum berdiferensiasi, namun dapat berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi lebih dari satu jenis sel (pluripoten atau multipoten). Sel punca memiliki dua sifat unik. Sifat pertama adalah kapasitas mereka untuk memperbaharui atau meregenerasi dirinya sendiri. Sel punca dapat membuat replika sel yang persis sama dengan dirinya melalui pembelahan sel. Kemampuan kedua adalah berdiferensiasi menjadi sel lain. Sel punca mampu berkembang menjadi berbagai jenis sel matang, misalnya sel saraf, sel otot jantung, sel otot rangka, sel

pankreas, dan sel lainnya. Dengan potensi demikian, sel punca dipandang lebih bernilai untuk digunakan dalam transplantasi sel dibandingkan sel jenis lain dalam tubuh manusia.²

Sel punca embrional

Kehidupan setiap manusia di mulai dari proses fertilisasi antara spermatozoa dan oosit di ampula tuba falopi, yang selanjutnya menghasilkan sebuah sel yaitu zigot. Pada zigot, materi genetik yang tersimpan di dalamnya merupakan kesatuan dari spermatozoa dan oosit. Sel zigot aktif membelah dan menghasilkan sel-sel blastomer dalam jumlah yang berlipat ganda (2,4, dan seterusnya). Dengan demikian, pada hari ke-3 sampai ke-4 pasca fertilisasi, blastomer yang terbentuk telah berjumlah delapan sel.² Setelah mencapai tahapan ini, embrio akan mulai mengalami kompaksi dan disebut morula, yang ditandai oleh adanya ikatan antar blastomer yang cukup kuat. Seiring dengan terjadinya hal itu, sel-sel di dalam embrio akan terus membelah hingga berjumlah 32 sel. Pada tahap selanjutnya, natrium dipompakan dari dalam ke luar sel, yang menyebabkan keseimbangan di dalam zona pelusida berubah sehingga air dapat masuk ke dalamnya. Peristiwa ini terus berlangsung sampai terbentuknya rongga blastokel. Setelah rangkaian proses ini terjadi, embrio dikatakan telah mencapai tahap blastosis. Sel-sel dalam tahapan ini telah kehilangan sifat totipotensi/ pluripoten, karena telah terjadi diferensiasi yang pertama kali, yaitu perubahan blastomer menjadi *inner cell mass* (massa sel dalam) dan sel trofoblas. *Inner cell mass* merupakan sel-sel punca embrional yang nantinya akan berdiferensiasi membentuk seluruh jenis sel tubuh, sedangkan sel trofoblas bertanggung jawab pada proses pembentukan plasenta.²

Sel punca dewasa

Sel punca dewasa ialah sel-sel punca yang terdapat di semua organ tubuh terutama sum-sum tulang, dan berfungsi melakukan regenerasi untuk mengatasi dan memperbaiki berbagai kerusakan jaringan yang dapat berakibat nekrosis sel. Sel punca dewasa dapat diambil dari fetus (*fetal stem cells*), sum-sum tulang (*bone marrow stem cells*), dan darah perifer atau tali pusat (*umbilical cord blood stem cells*). Sel punca dewasa memiliki setidaknya dua sifat khusus. Pertama, sel-sel ini mampu membuat salinan sel yang identik dengan dirinya sendiri untuk periode waktu yang lama. Kedua, sel punca dewasa mampu berdiferensiasi

menjadi jenis sel dewasa dengan karakteristik morfologik dan fungsi tertentu. Asal yang pasti dari sel punca dewasa belum jelas diketahui; oleh karena itu beberapa peneliti mengajukan hipotesis bahwa sel punca yang dicegah untuk berdiferensiasi ini disebarkan dengan mekanisme tertentu yang belum diketahui selama periode perkembangan fetal.³

Sel punca dewasa harus berpotensi klonogenik (*clonogenic*), artinya harus mampu menghasilkan sekumpulan turunan sel yang identik secara genetik, yang kemudian berkembang menjadi semua sel yang tepat sesuai dengan jaringan di tempat sel tersebut berada. Meskipun masih dapat berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel, diperkirakan sel punca dewasa telah berkurang kemampuan diferensiasinya dan telah menjadi lebih spesifik untuk berdiferensiasi menjadi sel tertentu yang kesemuanya berkontribusi untuk regenerasi jaringan lokal. Sebagai contoh yaitu *gastrointestinal crypt cells* di sistem pencernaan, *oval cells* di dalam hati, *pneumocytes* tipe II di dalam paru-paru, dan berbagai subset sel punca di dalam sum-sum tulang, darah tepi, otak, korda spinalis, pulpa gigi, pembuluh darah, otot rangka, epitel kulit, kornea, retina, dan pankreas.⁵

Aplikasi Sel Punca Neural dalam Pengobatan Stroke

Jenis terapi sel punca: endogen dan eksogen

Terapi sel punca dengan transplantasi sel punca dewasa merupakan strategi yang menjanjikan dalam penatalaksanaan stroke. Penelitian preklinis menunjukkan hasil yang baik pada aplikasi sel punca yang berasal dari berbagai jaringan termasuk otak, sumsum tulang, tali pusat, dan jaringan adiposa. Pada gangguan neurologis, tujuan terapi sel punca adalah menggantikan, memperbaiki, ataupun meningkatkan fungsi biologis sel neuron yang rusak untuk memulihkan fungsi otak. Sirkuit neuron fungsional dapat dipulihkan melalui penggantian neuron yang rusak. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa sel-sel neuron baru dapat dihasilkan dari transplantasi sel punca. Otak dewasa dapat menghasilkan sel-sel neuron baru sebagai respon terhadap kerusakan sel, sehingga memberi harapan bagi pasien stroke.^{6,7}

Terapi sel punca pada stroke dapat dikategorikan sebagai jenis endogen dan eksogen. Terapi sel punca endogen memanfaatkan populasi sel punca dewasa yang secara fisiologis berada di sistem saraf. Pada tipe eksogen, sel punca dewasa atau

sel prekursor diberikan melalui injeksi lokal atau sistemik setelah melalui proses pemurnian. Sejumlah kecil sel punca dewasa telah dapat diperoleh dari sum-sum tulang dan darah tali pusat. Mengenai ekspansi transplantasi secara *in vitro* masih memerlukan penelitian lebih lanjut. Terapi sel punca neural eksogen mampu merekonstruksi sirkuit neuron yang rusak. Sel-sel ini akan memberikan efek neuroprotektif dengan mengeluarkan faktor neurotropik yang mempertahankan perlangsungan hidup sel neuron, baik secara intrinsik, atau setelah pemberian transgenik terapeutik. Sel punca multipoten dapat diisolasi dari sistem saraf pusat tikus dewasa dan dikultur *in vitro* atau pada jaringan otak manusia dewasa. Transplantasi autologus merupakan terapi yang potensial untuk stroke.⁴

Jenis sel punca yang diteliti

Tujuan utama dari pemeriksaan awal yaitu menilai risiko keselamatan dari identitas sel, metode isolasi, dan prosedur ekspansinya. Setelah didapatkan hasil penilaiannya, maka perbaikan fungsional dari otak menjadi tujuan target dari terapi sel punca. Meskipun beberapa penelitian menunjukkan beberapa jenis sel yang diinjeksikan ke otak setelah stroke dapat mengubah sel donor menjadi sel otak, namun penelitian sel-sel donor lebih ke arah memberikan perlindungan dan merangsang mekanisme endogen.⁸ Saat diinjeksikan pada otak tikus yang iskemik, sel progenitor neural manusia akan bermigrasi ke daerah infark dan mengekspresikan neuroblas dan penanda neuronal imatur, seperti *doublecortin* dan *beta-tubulin*. Hal ini akan memperbaiki perilaku tikus dan mengecilkan ukuran infark.⁹ Pemberian sel punca non-neural juga dapat membantu terapi sel punca neural. Peneliti lainnya juga mengemukakan bahwa transplantasi sel punca pada otak tikus pasca iskemi dapat menginduksi pemulihan fungsional secara bermakna. Manfaat pemberian sel punca non-neural antara lain memodulasi peradangan, menunjang angiogenesis, neurogenesis, remielinisasi, plastisitas aksonal, serta memberikan efek tropik dan neuroproteksi.⁴

Sel punca embrionik berpotensi berdiferensiasi dalam tubuh manusia dewasa dan berproliferasi secara *in vitro*. Secara teoritis, sel punca embrionik dianggap sebagai sel-sel induk yang

ideal untuk transplantasi oleh karena bersifat pluripoten. Penelitian yang menggunakan sel punca embrionik yang belum berdiferensiasi risiko terbentuknya keganasan (teratoma) ketika ditransplantasikan ke dalam otak. Penggunaan *neural progenitor cell* (NPC) yang dihasilkan dari sel punca embrionik tikus dapat berdiferensiasi menjadi sel-sel neuron dan glia (termasuk oligodendroglia) secara *in vitro*. Oleh karena itu, untuk menghindari terjadinya pembentukan teratoma, sel punca embrionik didiferensiasikan dahulu sebelum dilakukan transplantasi. Aplikasi NPC yang diturunkan dari sel punca embrionik ditransplantasikan di otak tikus yang mengalami iskemi setelah reperfusi yaitu ke dalam area iskemik dan menempati sekitar 27% luas belahan otak iskemik ternyata mengekspresikan saraf penanda dewasa seperti β -III tubulin empat minggu setelah transplantasi. Selain itu banyak sel punca embrionik dicangkokkan berasal dari sel punca neural dapat bertahan dalam inti daerah yang infark sampai 12 minggu.

Saat melakukan transplantasi sel punca neural pada stroke

Belum ada kesepakatan kapan saat yang paling tepat untuk memulai transplantasi sel punca neural pasca stroke. Cedera iskemik pada stroke merupakan proses progresif dan kematian sel-sel neuron masih dapat terus berlangsung sampai beberapa minggu setelah stroke. Penundaan transplantasi selama berminggu-minggu akan berisiko memunculkan jaringan ikat yang mempengaruhi keberhasilan terapi. Saat terbaik untuk melakukan transplantasi juga tergantung pada kemajuan pemulihan setelah stroke. Secara umum luaran klinis pasca terapi sel punca memberi hasil akhir yang berbeda-beda pada setiap pasien.³

Simpulan

Salah satu pengobatan alternatif yang kelak mampu memulihkan pasien stroke serta menurunkan angka morbiditas dan mortalitas kasus stroke yaitu terapi sel punca neuronal. Transplantasi sel punca pada gangguan neurologis termasuk stroke bertujuan untuk menggantikan atau memperbaiki fungsi biologis dari sel neuron yang rusak agar dapat mempertahankan atau memulihkan fungsi otak.

Daftar Rujukan

1. Misbach J. Stroke: aspek diagnostik, patofisiologi, manajemen. Badan Penerbit FKUI Jkt. 2011;
2. Wood KJ, Issa F, Hester J. Understanding stem cell immunogenicity in therapeutic applications. *Trends Immunol.* 2016;37(1):5–16.
3. Tangkuman VF, Ngantung DJ, Mawuntu A. Terapi Sel Punca Neural Pada Penyandang Stroke. *J BIOMEDIK.* 2013;5(1).
4. Boese AC, Le Q-SE, Pham D, Hamblin MH, Lee J-P. Neural stem cell therapy for subacute and chronic ischemic stroke. *Stem Cell Res Ther.* 2018;9(1):154.
5. Turksen K. Adult and Embryonic Stem Cells. Springer Science & Business Media; 2012.
6. Liu YP, Lang BT, Baskaya MK, Dempsey RJ, Vemuganti R. The potential of neural stem cells to repair stroke-induced brain damage. *Acta Neuropathol (Berl).* 2009;117(5):469.
7. Andres RH, Choi R, Steinberg GK, Guzman R. Potential of adult neural stem cells in stroke therapy. 2008;
8. Ding D-C, Shyu W-C, Lin S-Z, Li H. Current concepts in adult stem cell therapy for stroke. *Curr Med Chem.* 2006;13(29):3565–3574.
9. Zhang R, Zhang Z, Wang L, Wang Y, Goussev A, Zhang L, dkk. Activated neural stem cells contribute to stroke-induced neurogenesis and neuroblast migration toward the infarct boundary in adult rats. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2004;24(4):441–448.